

行政院國軍退除役官兵輔導委員會高雄榮民總醫院
因公出國人員出國報告書（出國類別：研究）

赴美國南加州大學附屬
「重症醫學研究所」研究心得報告

報告人：高雄榮總內科部加護醫學科主治醫師 萬樹人

服務機關：高雄榮民總醫院

出國人職稱：主治醫師

姓名：萬樹人

出國地區：美國加州棕櫚泉

出國期間：2000年2月4日

至2002年2月3日

報告日期：2001年7月 日

J2/
C08901604

系統識別號:C08901604

公務出國報告提要

頁數: 10 含附件: 否

報告名稱:

赴美國南加州大學重症醫學研究中心從事「敗血性休克之研究」

主辦機關:

行政院輔導會高雄榮民總醫院

聯絡人/電話:

/

出國人員:

萬樹人 行政院輔導會高雄榮民總醫院 內科部 主治醫師

出國類別: 研究

出國地區: 美國

出國期間: 民國 89 年 02 月 04 日 - 民國 91 年 02 月 03 日

報告日期: 民國 91 年 07 月 05 日

分類號/目: J2/西醫 J2/西醫

關鍵詞: 大白鼠；敗血症；動物模型；免疫缺陷；大腸桿菌菌血症。

內容摘要: 敗血症及敗血性休克是現代加護病房裡最常見的致病(morbidity)及致命(mortality)因素。其理由眾多，諸如年齡老化，糖尿病，肝硬變以及惡性腫瘤等疾病繼發的免疫缺陷；另外還有許多醫源性的因素，包括細胞毒性的化療和免疫抑制藥物引起的白血球減少，全靜脈營養術，各種外科手術、侵襲性檢查和介入性治療以及過度使用廣效性抗生素，均很重要。即是採用現今的加護治療，約30%的病人仍然不治死亡。因此，敗血症的研究是個很重要的課題。職於民國八十四年昇任本院感染科暨加護醫學科主治醫師，臨床工作內容即是加護照顧此類病患，深感有必要學習先進國家之經驗與知識。於是在本院林少琳主任及劉永慶主任的提攜與指導之下，於民國八十九年二月四日至九十一年二月三日止，赴美國南加州大學附屬「重症醫學研究所」研習「敗血症之動物模型」，共計兩年。此段期間，職不僅在敗血症的基礎研究稍的心得，也在語言、文化及生活上有更多的體驗，希望未來能貢獻所學，進一步結合本院對「敗血症」有興趣的同仁，共同努力，提升本院臨床及基礎醫學的水準，並與台灣醫界合作，期待早日與先進國家並駕齊驅。

本文電子檔已上傳至出國報告資訊網

目 錄

壹、出國研究目的

貳、南加州大學附屬「重症醫學研究所」及指導教授簡介

參、基礎重症醫學研究員訓練過程：

肆、學習心得：

伍、建議

陸、結語

壹、出國研究目的

敗血症及敗血性休克是現代加護病房裡最常見的致病(morbidity)及致命(mortality)因素。其理由眾多，諸如老齡老化，糖尿病，肝硬變以及惡性腫瘤等疾病繼發的免疫缺陷；另外還有許多醫源性的因素，包括細胞毒性的化療和免抑抑制藥物引起的白血球減少、全靜脈營養術、各種外科手術、侵襲性檢查和介入性治療以及過度使用廣效性抗生素，均很重要。即使採用現今的加護治療，約 30% 的病人仍然不治死亡。因此，敗血症的研究是個很重要的課題。職於民國八十四年昇任本院加護醫學科感染科暨主治醫師，臨床工作內容即是加護照顧此類病患，深感要瞭解此症的病生理變化並探索其治療的最佳方針，極需一個與臨床相關的動物模型。

美國是全世界基礎醫學研究最發達的國家，於是職在本院林少琳主任及劉永慶主任的提攜與指導之下，於民國八十九年二月四日至九十一年二月三日，赴美國著名的學府南加州大學附屬「重症醫學研究所」，研習敗血症之動物模型，共計兩年。

貳、南加州大學附屬「重症醫學研究所」及指導教授簡介

2.1 南加州大學附屬「重症醫學研究所」

2.1.1 位於美國加州的棕櫚泉

2.1.2 附屬於南加州大學，由美國知名的重症醫學專家 Max Harry Weil 主持。每年約有 2-3 名世界各國的醫師到此接受為期兩年的基礎重症醫學的研究。

2.1.3 數年來此研究所發表超過壹仟篇的學術文章，及十數項美國專利發明。

2.2 指導教授

2.2.1 所長 Max Harry Weil，被尊稱為「現代加護醫學之父」，為美國

知名的教授，曾任職於芝加哥大學及南加州大學，四十年來其指導的學生超過四百人，遍佈全世界，許多亦是重症醫學的知名學者。其研究興趣極為廣泛，包括出血性休克、敗血性休克以及心肺復甦的動物實驗。並於 2001 年獲頒美國重症醫學會的「終身成就獎」。

2.2.1 Wanchun Tang，為該所副所長，兼任美國心臟醫學會心肺復甦術委員。近年來發表了許多重要的文獻，為美國 2000 年制訂最新心肺復甦術的依據。

參、基礎重症醫學研究員訓練過程：

南加州大學附屬「重症醫學研究所」提供的基礎重症醫學研究員訓練為期兩年。內容包括以下四大部分：

3.1 思考研究主題、蒐集研讀相關文獻：

「待在圖書館鑽研相關文獻四週；其效果遠大於在實驗室嘗試錯誤四個月」。這是所長給我的第一個忠告。在職赴美後的前幾個月裡，我除了要熟悉各種實驗儀器的操作及動物實驗的手術技巧外；主要是花在時間在圖書館研讀文獻。該所設有一小型的圖書館，另外鄰近的 Desert Medical Center；40 哩外的 Loma Linda 大學醫學院，以及 100 哩外的南加大醫學圖書館；均是我常駐足之處。我的研究主題是「敗血性休克的動物模型」，文獻上現有的模型均有諸多缺失；所長希望我們能夠建立一個新的敗血性休克動物模型，它能夠穩定的重現人類病患的敗血症特徵，亦即換氣過度、心輸出量上升、周邊血管阻力下降、乳酸性酸血症以及菌血症。

3.2 設計構思研究計畫

經過數次的失敗，吾人終於發現：年老的大白鼠在接受 X 光照射之後，給

予皮下注射活菌，可以誘發敗血症、敗血性休克，隨後死亡。其臨床過程表現和人類病患的敗血症一致。

3.3 熟練動物實驗的技巧並完成研究計畫

3.3.1 大白鼠的麻醉技術：先在 20% CO₂ 密閉室裡迷醉，之後腹腔內注射 pentobarbital 45 mg/kg 誘導麻醉，實驗過程中每小時靜脈注射 10 mg/kg pentobarbital 來維持輕度麻醉。

3.3.2 大白鼠的血流動力學及呼吸監測：在 pentobarbital 麻醉之下建立氣管插管、主動靜脈插管、左心室插管；所有步驟必須在兩小時內完成。動物之生理指標仍是正常，始可開始實驗。

3.3.3 大白鼠心肺復甦模型：
麻醉、插管之動物；循其右心室導管給予電擊 3 mA 來誘發心室顫動。8 分鐘後，開始心臟按摩術及人工通氣；8 分鐘後施以電擊 2 焦耳去顫。運用此動物模型，可測試許多藥物在心肺復甦時的療效。

3.3.4 大白鼠的敗血性休克模型：
動物先接受 X-光照射 500 雷得；4-5 天後在背部皮下注射大腸桿菌 0.3 西西；濃度為每西西 10⁹ 生菌。之後，給予動物麻醉，插管測量。證實此為一穩定的敗血性休克模型。運用此動物模型，可以進一步瞭解敗血症及敗血性休克之病生理學；並可測試許多藥物在敗血性休克的療效。

3.3.5 家豬的心肺復甦模型：
此研究所除了大白鼠實驗外，亦使用較大型的動物，即家豬實驗。除侵襲性監測外亦使用食道超音波檢查，全程記錄血流動力學數據。職並未親身操作此一較大型動物的實驗。僅在旁觀摩。

3.4 完成研究論文之撰寫：

指導教授 Dr. Weil 是一個諄諄長者。他對每一個研究結果的判讀、分析

及處理，均積極參與。對研究員完成的論文，都逐字、逐句的修改；並就文字、文法、文意詳加解說，使我們獲益良多；更發表了許多學術論文。

肆、學習心得：

職赴美期間，收穫頗豐。在著名重症醫學教授 Max Harry Weil 及 Wanchun Tang 指導之下，逐步學習如何操作小動物的血流動力學監測實驗、設計構思研究計畫、完成一個新的「敗血性休克動物模型」並完成研究論文之撰寫。

4.1 熟練動物實驗技巧：

職在美國研究進修兩年；先由資深研究員帶領之下，逐步瞭解實驗器材之使用，並熟練動物實驗之手術技巧。之後，已經可以獨力完成幾項研究計畫；並將研究成果發表於國際學術會議。

4.2 參加國際會議：

4.2.1 2001 年：美國重症醫學會年會（30th Critical Care Congress）：發表研究成果海報

4.2.2 2001 年：美國心臟醫學會年會（Scientific Sessions 2001）：研究成果口頭報告

4.2.3 2002 年：美國重症醫學會年會（31st Critical Care congress）：發表研究成果海報

4.3 已發表的學術論文：

4.3.1 Wann SR, Weil MH, Sun S, Tang W, Pellis T. Pharmacologic defibrillation. Crit Care Med 2002; 30(4 Suppl):S154-S156

- 4.3.2 Wann SR, Weil MH, Sun S, Tang W, Xie J. A murine model of septic shock. Crit Care Med 2001;29(12 Suppl):A47. (Abstr)
- 4.3.3 Wann SR, Weil MH, Sun S, Tang W, Yu T. Na⁺/H⁺ exchange inhibitor attenuates post-resuscitation myocardial dysfunction. Circulation 2001;104(17):II-628. (Abstr)
- 4.3.4 Zhao D, Weil MH, Tang W, Klouche K, Wann SR. Pupil diameter and light reaction during cardiac arrest and resuscitation. Crit Care Med 2001;29:825-828.
- 4.3.5 Wann SR, Tang W, Weil MH, Sun S, Klouche K, Yu T. Effects of defibrillation on post resuscitation myocardial function in pediatric and neonatal models of cardiac resuscitation. Crit Care Med 2000;28(12 Suppl): A167. (Abstr)
- 4.3.6 Klouche K, Weil MH, Sun S, Zhao DH, Tang W, Kamohara T, Wann SR. End tidal CO₂ is transiently decreased after both epinephrine and vasopressin during CPR but not after a selective A₂ agonist. Crit Care Med 2000;28(12 Suppl): A37. (Abstr)
- 4.3.7 Klouche K, Weil MH, Sun S, Zhao DH, Tang W, Kamohara T, Wann SR. Post resuscitation myocardial dysfunction and survival after CPR: A comparison between a selective α₂ adrenergic agonist and vasopressin. Circulation 2000;102(18):II-371. (Abstr)

4.4 送稿中的論文：

- 4.4.1 Wann SR, Weil MH, Sun S, Tang W, Yu T. Chemical defibrillation after prolonged cardiac arrest.
- 4.4.2 Wann SR, Xie J, Weil MH, Greenberg P, Ling SS, Sun S, Tang W, Pellis T. A hyperdynamic model of septic shock demonstrating myocardial dysfunction.

伍、具體建議：

現代醫學的進步，應將基礎醫學與臨床醫學密切結合。本院創立已逾十年，在服務及教學方面均十分出色；往後應朝研究的方向努力。第二醫療大樓完成後，各式實驗設備將更臻完善。建議整合本院醫師共同研究，提升本院臨床及基礎醫學的水準；並期望早日能與先進國家並駕齊驅。

5.1 小動物（大白鼠）的血流力學及呼吸監測：

此類實驗能夠簡單地、穩定地提供許多重症醫學的研究主體；包括循環、呼吸及敗血症的研究。並且能夠運用「存活試驗」，提高研究結果的效度。然而小動物的代謝率約比一般大五倍；故其監測儀器需求比一般儀器精密，成立此一實驗室，需要添購：

- 5.1.1 多頻道生理記錄儀
- 5.1.2 資料擷取電腦系統
- 5.1.3 小動物呼吸器
- 5.1.4 小動物「熱稀釋法」心輸出測量儀
- 5.1.5 微量二氧化碳測量儀（用以監測呼吸氣末端的二氧化碳濃度）

5.2 大白鼠的敗血性休克模型：

本人於赴美期間，在美國重症醫學大師 Max H. Weil 指導之下，使用革蘭氏陰性桿菌，即大腸桿菌，建立一個新的敗血症動物模型，此研究報告發表於今年元月之美國重症醫學會大會。由於革蘭氏陽性球菌感染引發

的敗血症日趨重要，本人擬將國外所學，改用金黃色葡萄球菌，重建此動物模型於國內。

5.2.1 研究主體：

此實驗將使用體重介於 450 到 550 公克的大白鼠 (Sprague-Dawley rat)。大白鼠先接受 500 雷得 (rad) 全身性的 X 光照射，五天之後，隨機接受皮下注射金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 或安慰劑。

5.2.2 監測步驟：

之後動物接受腹腔注射巴必妥鹽麻醉，並予以氣管及血管插管，血管內插管分別置於下腔靜脈、右心房、左心室及腹主動脈，以紀錄壓力變化，並利用熱稀釋法 (thermodilution) 測量心輸出量。

5.2.3 血液分析：

動靜脈導管並用來採血，以測量血氣分析及乳酸含量。

5.2.4 治療：

靜脈導管亦用來輸血、輸液及給予藥物。

5.2.5 分組：

此計畫預定分為三大組，每組使用 40 隻大白鼠，分別觀察敗血症早期變化；敗血症晚期變化及敗血症經輸液治療後的變化。

5.2.6 預期結果：我們推測在使用 X 光照射抑制大白鼠免疫力之後，加以皮下注射金黃色葡萄球菌，將引發敗血症及敗血性休克。此大白鼠的臨床變化將和人類病患的敗血症一致，例如：氣促合併呼吸性鹼中毒；心肌功能障礙；血流力學的早期變化為「低血管阻力」及「高心輸出量」、晚期變化則為進行性心輸出量下降；疾病末期並出現乳酸性酸血症及菌血症。

陸、結語

感謝長官提供此良好的機會赴美進修兩年。在此期間，職不僅在敗血症的基礎研究稍的心得，也在語言、文化及生活上有更多的體驗，希望未來能貢獻所學，進一步結合本院對「敗血症」有興趣的同仁，共同努力，提升本院臨床及基礎醫學的水準，並與台灣醫界合作，期待早日與先進國家並駕齊驅。